

# **EXHIBIT 19**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
1 novembre 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/80807 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
A61K 31/721, 31/731, A61P 11/06, 35/00, 37/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01323

(22) Date de dépôt international : 27 avril 2001 (27.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/05375 27 avril 2000 (27.04.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LAB-  
ORATOIRES GOEMAR S.A. [FR/FR]; ZAC de la  
Madeleine, F-35400 Saint Malo (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : YVIN,  
Jean-Claude [FR/FR]; 3, rue Gabriel Désgrès, F-35400  
Saint Malo (FR). ARRIGO, André, Patrick [FR/FR];  
Jussy, F-74930 Pers Jussy (FR).

(74) Mandataires : TOUATI, Catherine etc.; CABINET  
PLASSERAUD, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris  
Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 18 avril 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: MEDICINE CONTAINING POLYSACCHARIDE SUBSTANCES FOR ACTIVATING APOPTOSIS

(54) Titre : MÉDICAMENT CONTENANT DES SUBSTANCES POLYSACCHARIDIQUES POUR L'ACTIVATION DE  
L'APOPTOSE

(57) Abstract: The invention concerns the use of at least a polysaccharide substance having at least five saccharide units and comprising at least some single-unit motifs thereof, at least a substituent bearing at least a negative charge selected among the group comprising in particular the sulphate, acetate, phosphate, phosphonate groups, for preparing a medicine for activating apoptosis by increasing the number of apoptosis receptors at the cell surface, said receptors being those of the group comprising Fas, TNF, TRAIL, CD40, preferably Fas and TNF, receptors. Pathologies treated belong to the group of autoimmune diseases, cancers and asthma, and the polysaccharide substance used is preferably sulphated dextran and iotacarrageenan.

(57) Abrégé : L'invention porte sur l'utilisation d'au moins une substance polysaccharidique présentant au moins cinq unités saccharidiques et comportant sur au moins certains de ses motifs unitaires, au moins un substituant porteur d'au moins une charge négative choisi dans le groupe comprenant notamment les groupements sulfate, acétate, phosphate, phosphonate, pour la préparation d'un médicament pour l'activation de l'apoptose par augmentation du nombre de récepteurs d'apoptose à la surface cellulaire, lesdits récepteurs étant ceux du groupe comprenant les récepteurs Fas, TNF, TRAIL, CD40, de préférence Fas et TNF. Les Pathologies traitées appartiennent au groupe des maladies auto-immunes des cancers et de l'asthme, et la substance polysaccharidique est de préférence du dextrane sulfaté ou de l'iotacarraghénane.



WO 01/80807 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01323

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/721 A61K31/731 A61P11/06 A61P35/00 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 774 289 A (GOEMAR SA LAB) 6 August 1999 (1999-08-06) the whole document ---	1-13
X	WO 94 08574 A (OTSUKA AMERICA PHARMACEUTICAL) 28 April 1994 (1994-04-28) abstract page 7, paragraph 2 page 8, paragraph 1 -page 9, paragraph 1; claims 13-20; table 5 ---	1-5,7-13
X	EP 0 795 560 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD) 17 September 1997 (1997-09-17) abstract --- -/--	1,7-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 December 2001

Date of mailing of the international search report

08/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01323

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 037 332 A (PETROS JOHN A ET AL) 14 March 2000 (2000-03-14) abstract; claims 1-8; examples 1,2 column 2, line 21-61 ---	1-3,5, 7-13
X	RAMDIN L ET AL: "Regulation of interleukin-8 binding and function by heparin and alpha2-macroglobulin." CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 28, no. 5, May 1998 (1998-05), pages 616-624, XP000986957 ISSN: 0954-7894 abstract page 616, column 1, paragraph 1 -page 617, column 1, paragraph 3 page 621, column 2 ---	1-3,5, 7-13
X	MOTOJIMA SHINJI ET AL: "Effects of anionic polyelectrolyte substance on damages to respiratory epithelium induced by eosinophil peroxidase." DOKKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, vol. 21, no. 2, 1994, pages 123-134, XP000986903 ISSN: 0385-5023 abstract ---	1-3,5, 7-13
X	STUNZ L L ET AL: "Protection of murine B cells from apoptosis by a combination of IL4, PMA, dextran sulfate and low dose cycloheximide." FASEB JOURNAL, vol. 12, no. 5, 20 March 1998 (1998-03-20), page A1077 XP000979346 Annual Meeting of the Professional Research Scientists on Experimental Biology 98, Part II; San Francisco, California, USA; April 18-22, 1998 ISSN: 0892-6638 abstract ---	1-3,5
X	MOWER DONALD A JR ET AL: "Decreased membrane phospholipid packing and decreased cell size precede DNA cleavage in mature mouse B cell apoptosis." JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 152, no. 10, 1994, pages 4832-4842, XP000979343 ISSN: 0022-1767 abstract --- -/--	1-3,5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01323

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TSUBURA E ET AL: "AN INHIBITORY MECHANISM OF BLOOD-BORNE METASTASIS BY SULFATED POLY SACCHARIDES."</p> <p>DAY, STACEY B. ET AL. (ED.). PROGRESS IN CANCER RESEARCH AND THERAPY, VOL. 5. CANCER INVASION AND METASTASIS: BIOLOGIC MECHANISMS AND THERAPY. XXII+518P. ILLUS. RAVEN PRESS: NEW YORK, N.Y., USA. (1977) 367-381. ISBN: 0-89004-184-9., XP000987093</p> <p>page 367, paragraphs 1,2</p> <p>page 368, paragraph 3 -page 370, paragraph 1; figure 1; tables 1,2</p> <p>---</p>	1-3,5, 7-13
X	<p>WO 94 05267 A (MEDICAL RES COUNCIL ;HOFFMAN RICHARD MICHAEL (GB); PAPER DIETRICH) 17 March 1994 (1994-03-17) abstract</p> <p>page 4, paragraph 3 -page 7, paragraph 2; claims 1-16; examples 1-11; table 12</p> <p>---</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>HOFFMAN ET AL: "Selective inhibition of cell proliferation and DNA synthesis by the polysulfated carbohydrate.iota.-carrageenan"</p> <p>CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY,DE,SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 36, 1995, pages 325-334, XP002094001 ISSN: 0344-5704</p> <p>abstract; tables 1,2</p> <p>page 325, column 2 -page 326, column 2, paragraph 2</p> <p>page 331, column 2, paragraph 2 -page 333, column 1, paragraph 2</p> <p>---</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>PUGH-HUMPHREYS, R. G. P. ET AL: "The effect of the macrophage cytotoxic agent iota carrageenan on the growth of two transplantable murine ascites tumors"</p> <p>PROC. EURES SYMP. MACROPHAGE CANCER (1977), 142-54. EDITOR(S): JAMES, KEITH;MCBRIDE, BILL; STUART, ANGUS. PUBLISHER: UNIV. EDINBURGH, MED. SCH., EDINBURGH, SCOT., XP000987220</p> <p>the whole document</p> <p>---</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>OHTSUKA E: "ACTIVATION OF CYTO TOXIC MACROPHAGES WITH CARRAGEENAN WITH SPECIAL REFERENCE TO IOTA CARRAGEENAN"</p> <p>NICHIDAI IGAKU ZASSHI, vol. 40, no. 6, 1981, pages 521-528, XP000987224</p> <p>ISSN: 0029-0424</p> <p>abstract</p> <p>---</p>	1,2,4,6, 8-13

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01323

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>QUAN P-C ET AL: "NATURAL KILLER CELL ACTIVITY IN CARRAGEENAN TREATED MICE" IMMUNOLOGY, vol. 40, no. 4, 1980, pages 495-504, XP000987096  ISSN: 0019-2805  abstract  page 495, column 2, paragraph 2 -page 496, column 1, paragraph 3  -----</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>LAMBRECHT VALERIE ET AL: "Regulation of cell proliferation and urokinase plasminogen activation of human breast epithelial cells by carrageenans." INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 12, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 1397-1401, XP000984173  ISSN: 1019-6439  abstract  page 1397, column 2, paragraph 2  -----</p>	1,2,4,6, 8-13
X,P	<p>LIU JIAN-MIAO ET AL: "Analysis of the in vitro inhibition of mammary adenocarcinoma cell adhesion by sulphated polysaccharides." ANTICANCER RESEARCH, vol. 20, no. 5A, September 2000 (2000-09), pages 3265-3272, XP000987217  ISSN: 0250-7005  the whole document  -----</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>US 5 158 940 A (MYERS CHARLES E ET AL)  27 October 1992 (1992-10-27)  abstract  column 2, line 29-56  -----</p>	1-3,5, 7-13

## Continuation of Box I.2

Claims 1-13 of the present application concern a use defined by the following parameters, namely.

- medicine for activating apoptosis by increasing the number of apoptosis receptors at the cellular surface comprising the Fas, TNF, TRAIL, CD40 receptors, preferably, Fas.
- autoimmune diseases

In the present context, the use of said parameters is considered as resulting in a lack of clarity as defined by PCT Article 6. It is not possible to compare the parameters which the applicant has chosen to use with what is disclosed in prior art. The resulting lack of clarity is such that it is not possible to carry out any meaningful search.

Claims 1-13 of the present application concern a very wide variety of compounds. In fact, the claims contain so many options and variables, that the resulting lack of clarity (and/or conciseness) is such that it is not possible to carry out any meaningful search on the whole spectrum covered by the subject matter of the claims.

Claims 1-13 of the present application concern a very wide variety of compounds/uses. However, a support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 can only be found for a very restricted number of the claimed compounds/uses. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention is so limited that it is not possible to carry out any meaningful search covering the whole claimed spectrum.

Consequently, while taking into account the description with particular attention to the inventive concept underlying the claims insofar as that is possible and reasonable, the search was carried out for the parts of the application which appear to be clear (and/or concise), and which appear to be supported in the description, that is those parts concerning compounds specifically mentioned in the examples and the claims, namely dextran sulphate and iota-carrageenan in relation to the pathologies mentioned in Claim 8 (autoimmune diseases insofar as that expression may be considered to be clear, cancers and asthma).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following reception of the search report or during any Chapter II procedure.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01323

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2774289	A	06-08-1999	FR 2774289 A1	06-08-1999
			AU 2171099 A	23-08-1999
			EP 1052996 A1	22-11-2000
			WO 9939718 A1	12-08-1999
WO 9408574	A	28-04-1994	CA 2146988 A1	28-04-1994
			EP 0664700 A1	02-08-1995
			JP 8502295 T	12-03-1996
			WO 9408574 A1	28-04-1994
			US 5453444 A	26-09-1995
EP 0795560	A	17-09-1997	AU 704429 B2	22-04-1999
			AU 3935695 A	19-06-1996
			EP 0795560 A1	17-09-1997
			US 5939403 A	17-08-1999
			CA 2206611 A1	06-06-1996
			CN 1174557 A	25-02-1998
			HU 77134 A2	02-03-1998
			WO 9616973 A1	06-06-1996
			US 6159954 A	12-12-2000
US 6037332	A	14-03-2000	NONE	
WO 9405267	A	17-03-1994	AU 4972693 A	29-03-1994
			WO 9405267 A2	17-03-1994
US 5158940	A	27-10-1992	AU 640465 B2	26-08-1993
			AU 7315091 A	03-09-1991
			CA 2075930 A1	15-08-1991
			EP 0515523 A1	02-12-1992
			WO 9112009 A1	22-08-1991

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Denomination internationale No  
PCT/FR 01/01323

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7    A61K31/721    A61K31/731    A61P11/06    A61P35/00    A61P37/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7    A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) BIOSIS, EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, MEDLINE, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 774 289 A (GOEMAR SA LAB) 6 août 1999 (1999-08-06) le document en entier ---	1-13
X	WO 94 08574 A (OTSUKA AMERICA PHARMACEUTICAL) 28 avril 1994 (1994-04-28) abrégé page 7, alinéa 2 page 8, alinéa 1 -page 9, alinéa 1; revendications 13-20; tableau 5 ---	1-5,7-13
X	EP 0 795 560 A (SEIKAGAKU KOGYO CO LTD) 17 septembre 1997 (1997-09-17) abrégé ---	1,7-13
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;">           ° Catégories spéciales de documents cités:             *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent            *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date            *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)            *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens            *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée         </div> <div style="flex: 1;">           *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention            *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément            *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier            *&amp;* document qui fait partie de la même famille de brevets         </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 décembre 2001</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">08/01/2002</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">A. Jakobs</div>

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 037 332 A (PETROS JOHN A ET AL) 14 mars 2000 (2000-03-14) abrégé; revendications 1-8; exemples 1,2 colonne 2, ligne 21-61 ---	1-3,5, 7-13
X	RAMDIN L ET AL: "Regulation of interleukin-8 binding and function by heparin and alpha2-macroglobulin." CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY, vol. 28, no. 5, mai 1998 (1998-05), pages 616-624, XP000986957 ISSN: 0954-7894 abrégé page 616, colonne 1, alinéa 1 -page 617, colonne 1, alinéa 3 page 621, colonne 2 ---	1-3,5, 7-13
X	MOTOJIMA SHINJI ET AL: "Effects of anionic polyelectrolyte substance on damages to respiratory epithelium induced by eosinophil peroxidase." DOKKYO JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, vol. 21, no. 2, 1994, pages 123-134, XP000986903 ISSN: 0385-5023 abrégé ---	1-3,5, 7-13
X	STUNZ L L ET AL: "Protection of murine B cells from apoptosis by a combination of IL4, PMA, dextran sulfate and low dose cycloheximide." FASEB JOURNAL, vol. 12, no. 5, 20 mars 1998 (1998-03-20), page A1077 XP000979346 Annual Meeting of the Professional Research Scientists on Experimental Biology 98, Part II; San Francisco, California, USA; April 18-22, 1998 ISSN: 0892-6638 abrégé ---	1-3,5
X	MOWER DONALD A JR ET AL: "Decreased membrane phospholipid packing and decreased cell size precede DNA cleavage in mature mouse B cell apoptosis." JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 152, no. 10, 1994, pages 4832-4842, XP000979343 ISSN: 0022-1767 abrégé --- -/--	1-3,5

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>TSUBURA E ET AL: "AN INHIBITORY MECHANISM OF BLOOD-BORNE METASTASIS BY SULFATED POLY SACCHARIDES."</p> <p>DAY, STACEY B. ET AL. (ED.). PROGRESS IN CANCER RESEARCH AND THERAPY, VOL. 5. CANCER INVASION AND METASTASIS: BIOLOGIC MECHANISMS AND THERAPY. XXII+518P. ILLUS. RAVEN PRESS: NEW YORK, N.Y., USA. (1977) 367-381. ISBN: 0-89004-184-9., XP000987093</p> <p>page 367, alinéas 1,2 page 368, alinéa 3 -page 370, alinéa 1; figure 1; tableaux 1,2</p>	1-3,5, 7-13
X	<p>WO 94 05267 A (MEDICAL RES COUNCIL ;HOFFMAN RICHARD MICHAEL (GB); PAPER DIETRICH) 17 mars 1994 (1994-03-17) abrégé</p> <p>page 4, alinéa 3 -page 7, alinéa 2; revendications 1-16; exemples 1-11; tableau 12</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>HOFFMAN ET AL: "Selective inhibition of cell proliferation and DNA synthesis by the polysulfated carbohydrate.iota.-carrageenan"</p> <p>CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY,DE,SPRINGER VERLAG, BERLIN, vol. 36, 1995, pages 325-334, XP002094001 ISSN: 0344-5704</p> <p>abrégé; tableaux 1,2 page 325, colonne 2 -page 326, colonne 2, alinéa 2 page 331, colonne 2, alinéa 2 -page 333, colonne 1, alinéa 2</p>	1,2,4,6, 8-13
X	<p>PUGH-HUMPHREYS, R. G. P. ET AL: "The effect of the macrophage cytotoxic agent iota carrageenan on the growth of two transplantable murine ascites tumors"</p> <p>PROC. EURES SYMP. MACROPHAGE CANCER (1977), 142-54. EDITOR(S): JAMES, KEITH;MCBRIDE, BILL; STUART, ANGUS. PUBLISHER: UNIV. EDINBURGH, MED. SCH., EDINBURGH, SCOT., XP000987220</p> <p>le document en entier</p>	1,2,4,6, 8-13

-/--

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	OHTSUKA E: "ACTIVATION OF CYTO TOXIC MACROPHAGES WITH CARRAGEENAN WITH SPECIAL REFERENCE TO IOTA CARRAGEENAN" NICHIDAI IGAKU ZASSHI, vol. 40, no. 6, 1981, pages 521-528, XP000987224 ISSN: 0029-0424 abrégé ---	1,2,4,6, 8-13
X	QUAN P-C ET AL: "NATURAL KILLER CELL ACTIVITY IN CARRAGEENAN TREATED MICE" IMMUNOLOGY, vol. 40, no. 4, 1980, pages 495-504, XP000987096 ISSN: 0019-2805 abrégé page 495, colonne 2, alinéa 2 -page 496, colonne 1, alinéa 3 ---	1,2,4,6, 8-13
X	LAMBRECHT VALERIE ET AL: "Regulation of cell proliferation and urokinase plasminogen activation of human breast epithelial cells by carrageenans." INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, vol. 12, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 1397-1401, XP000984173 ISSN: 1019-6439 abrégé page 1397, colonne 2, alinéa 2 ---	1,2,4,6, 8-13
X,P	LIU JIAN-MIAO ET AL: "Analysis of the in vitro inhibition of mammary adenocarcinoma cell adhesion by sulphated polysaccharides." ANTICANCER RESEARCH, vol. 20, no. 5A, septembre 2000 (2000-09), pages 3265-3272, XP000987217 ISSN: 0250-7005 le document en entier ---	1,2,4,6, 8-13
X	US 5 158 940 A (MYERS CHARLES E ET AL) 27 octobre 1992 (1992-10-27) abrégé colonne 2, ligne 29-56 -----	1-3,5, 7-13

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA 210

## Suite du cadre I.2

Les revendications 1-13 présentes ont trait à une utilisation définie au moyen des paramètres suivants, à savoir

- médicament pour l'activation de l'apoptose par augmentation du nombre de récepteurs d'apoptose à la surface cellulaire, lesdits récepteurs étant ceux du groupe comprenant les récepteurs Fas, TNF, TRAIL, CD40, de préférence Fas.
- maladies auto-immunes.

L'utilisation de ces paramètres est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Il est impossible de comparer les paramètres que le déposant a choisi d'utiliser avec ce qui est révélé dans l'état de la technique. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

Les revendications 1-13 présentes ont trait à une très grande variété de composés. En fait, les revendications contiennent tant d'options et de variables, que le manque de clarté (et/ou de concision) qui s'en suit, est d'une importance telle qu'une recherche significative complète sur tout le spectre couvert par l'objet des revendications devient impossible.

Les revendications 1-13 présentes ont trait à une très grande variété de composés/utilisations. Un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT. I ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés/utilisations revendiqué(e)s. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

Par conséquent, en tenant dûment compte de la description et en insistant plus particulièrement sur le concept inventif que visent les revendications dans la mesure où cela est possible et raisonnable, la recherche a été effectuée pour les parties de la demande qui apparaissent être claires (et/ou concises), et qui apparaissent comme fondées dans la description, c'est à dire les parties ayant trait aux composés spécifiquement indiquées dans les exemples et les revendications, à savoir le sulfate de dextrane et l'iota-carraghénane en relation avec les pathologies apparaissant dans la revendication 8 (maladies auto-immunes pour autant que ce terme puisse être considéré comme clair, les cancers, et l'asthme).

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette

**SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210**

attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

# RAPPORT DE P<sup>CH</sup>ERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/FR 01/01323

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2774289	A	06-08-1999	FR 2774289 A1	06-08-1999
			AU 2171099 A	23-08-1999
			EP 1052996 A1	22-11-2000
			WO 9939718 A1	12-08-1999
WO 9408574	A	28-04-1994	CA 2146988 A1	28-04-1994
			EP 0664700 A1	02-08-1995
			JP 8502295 T	12-03-1996
			WO 9408574 A1	28-04-1994
			US 5453444 A	26-09-1995
EP 0795560	A	17-09-1997	AU 704429 B2	22-04-1999
			AU 3935695 A	19-06-1996
			EP 0795560 A1	17-09-1997
			US 5939403 A	17-08-1999
			CA 2206611 A1	06-06-1996
			CN 1174557 A	25-02-1998
			HU 77134 A2	02-03-1998
			WO 9616973 A1	06-06-1996
			US 6159954 A	12-12-2000
US 6037332	A	14-03-2000	AUCUN	
WO 9405267	A	17-03-1994	AU 4972693 A	29-03-1994
			WO 9405267 A2	17-03-1994
US 5158940	A	27-10-1992	AU 640465 B2	26-08-1993
			AU 7315091 A	03-09-1991
			CA 2075930 A1	15-08-1991
			EP 0515523 A1	02-12-1992
			WO 9112009 A1	22-08-1991